

## SCHWERPUNKT

### Von der Genetik zur Epigenetik

*Olaf MERKEL*

#### Zusammenfassung

Bis heute herrscht der Glaube vor, die Desoxyribonukleinsäure (DNS) sei die alleinige Trägerin der Erbsubstanz. Neuere Forschungen auf dem Gebiet der Epigenetik beweisen, dass das so nicht stimmt und decken neue, bislang unbekannte molekulare Vererbungsmechanismen auf. Beispiele hierfür sind die DNS Methylierung, die Modifikation von Histonenden und das sogenannte Imprinting. Alle drei beruhen auf der vererblichen chemischen Veränderung der DNS oder der Proteine, um die die DNS im Zellkern gewickelt ist. Die Implikationen der Epigenetik für Biologie und Medizin sind vielfältig: Sie reichen von neuen Perspektiven für die Krebstherapie, durch ein besseres Verständnis seiner Ursachen, bis zu einem Paradigmenwechsel in der Vererbungslehre. Auch auf die ethische und wissenschaftliche Diskussion um das erste geklonte Schaf Dolly wirft die Epigenetik neues Licht. Wir können jetzt schon sagen, dass unser Verständnis vom Menschen und damit auch die Zukunft des Heilens durch diese Forschungsrichtung nachhaltig beeinflusst wird.

**Schlüsselwörter: Genetik, Epigenetik, Paradigmenwechsel**

#### Abstract

Today it is common knowledge that the deoxyribonucleic acid (DNA) is responsible for inheritance. Recent findings in the field of epigenetics proof that this is only partially true, because new hitherto unknown molecular mechanisms have been found that can be inherited. Some examples are DNA methylation, modification of histon tails or a phenomenon which is called imprinting. All three are based on chemical modifications of the DNA itself or of proteins which serve as docking sites of the DNA in the cell nucleus. The implications of epigenetics in biology and medicine are far reaching: From new strategies to fight cancer, stemming from a better understanding of its causes, to a fundamental change in the way we see inheritance. Moreover epigenetics sheds new light on the ethical and scientific discussion about the first cloned sheep Dolly. We already can be sure that our understanding of man and therefore the future of medicine will be strongly impacted by this new field of science.

**Keywords: Genetics, Epigenetics, Change of Paradigm**

*Anschrift des Autors:* Dipl.-Ing. Dr. Olaf MERKEL,  
Belvederegasse 9  
A-1040 Wien

In einem Augustinerkloster in der kleinen tschechischen Stadt Brno liegen die Wurzeln zu dem, was heute trendig „Biotechnik-Boom“ genannt wird. Überall in Europa führen die Politiker das Wort Biotechnologie im Munde und preisen sie als ein Wundermittel gegen die Arbeitslosenmisere! Die Biotechnologie soll den im Moment darbedenden Pharmafirmen die Gewinne beschern, die sie nicht müde werden, ihren Aktionären zu versprechen. Fast täglich liest man über neue Erfindungen in diesem Bereich und kann nachlesen, wie sich die Menschen mit den oft äußerst komplexen ethischen Folgen dieser Erfindungen auseinandersetzen.

Doch begonnen hat alles mit den Erbsen des Augustiner-Paters Gregor MENDEL. Er untersuchte in seinem Klostergarten, wie sich Farbe und Form der Erbse in der ersten und zweiten Generation weitervererben und stellte dabei gewisse Gesetzmäßigkeiten fest. So kreuzte er eine weiße mit einer roten Erbse und stellte fest, dass deren Nachkommen rot waren. Rot, so schloss er, ist also dominant. Nun kreuzte er diese roten Pflanzen miteinander und fand, dass die Nachkommen interessanterweise rot und weiß waren und zwar im konstanten Verhältnis 3:1. Die rote Eltern-generation war also „mischerbig“!

Schon vor ihm hatten sich Leute mit der Vererbung beschäftigt, doch was Gregor MENDEL schließlich zum Erfolg führte, ist die Verwendung großer Mengen von Versuchspflanzen und die statistische Auswertung der erhaltenen Daten. Er stellte fest, dass das Erbmaterial in gewissen kleinsten, gemeinsamen Einheiten durch die Generationen weitergegeben wird, die sich in den Merkmalen einer Pflanze wie Farbe, Form, Größe, usw. widerspiegeln.<sup>1</sup>

Sechs Jahre bevor MENDEL seine Ergebnisse publizierte (1865) erschien Darwins richtungsweisendes Werk „The Origin of Species“. DARWIN, wie wir wissen, propagiert darin die These, dass die Arten durch die natürliche Variation zwischen Eltern und Nachkommen entstehen, indem die zufällig (!) der Umwelt bestangepassten Individuen überleben. Die über vie-

le Generationen ablaufende Variation zwischen Eltern und Kindern, zusammen mit dem einer bestimmten Umgebung entsprechenden Selektionsdruck mündet also, so DARWIN, in die Entstehung der Arten. Diese Sichtweise legt fließende Übergänge nahe und die offensichtliche Verschiedenheit der Arten passt irgendwie schwer ins Bild, und so sagt auch Darwin in dem Vorwort: „Die Annahme, dass jede auf der Erde lebende Spezies unabhängig voneinander geschaffen wurde, halte ich für falsch!“. Damit widerspricht er natürlich eindeutig der Bibel und er musste es wissen, denn bevor er sich der Naturforschung widmete, hatte er Theologie studiert, genauso wie MENDEL.

Es ist auf den Widerstand der Darwinisten zurückzuführen, dass MENDELS Theorien zunächst in der Fachwelt fast vollkommen unbekannt blieben. Die Darwinisten sahen in MENDELS experimentellen Daten eine Bedrohung für ihr rein durch Beobachtung der Natur entstandenes Glaubenssystem. Zudem ist für Darwin der Zufall ein wichtiges Element der Vererbung, während MENDEL durch die Aufstellung seiner Vererbungsregeln den Zufall eher auszuschließen schien.

Erst Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts wurden Mendels Theorien wieder aufgegriffen, seine Versuche wiederholt, und die Suche nach den molekularen Grundlagen der Vererbung begann. Lange nahm man an, dass Proteine im Zellkern das Ziel der Suche wären. Die Desoxyribonukleinsäure (DNS) war zwar bekannt, ihre Funktion und Struktur aber noch völlig unklar. Erst die Versuche von AVERY, McLEOD und McCARTY im New York des Jahres 1944 brachten Klarheit, dass die DNS die Trägerin der Erbsubstanz ist!<sup>2</sup>

Neun Jahre später, vor genau 50 Jahren, erfolgte die Entschlüsselung der dreidimensionalen Struktur der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch James D. WATSON und Francis CRICK.<sup>3</sup> In der folgenden Zeit wurde die Doppelhelix, deren Form etwas mystisch Schönes anhaftet, zu einer Ikone des Glaubens an die Macht der Wissenschaft. Jetzt, nach der groß angekündig-

ten und gefeierten Sequenzierung der gesamten menschlichen DNS vor zwei Jahren, macht sich eine gewisse Ernüchterung breit.<sup>4</sup> Trotz der Unsummen an Forschungsgeldern, die in die Biowissenschaften geflossen sind, bleiben die prophezeiten gewaltigen Heilerfolge aus! Haben wir die DNS überschätzt? Gibt es vielleicht Mechanismen, die ebenso wichtig sind und die wir einfach noch nicht kennen?

Ein Forschungsgebiet mit dem vertraut-fremden Namen „Epigenetik“ ist drauf und dran diese Fragen zu beantworten.

## Epigenetik

Wörtlich übersetzt heißt das Über-Genetik. Sie ist die Lehre von vererbaren Merkmalen, die nicht von der DNS codiert werden. Eigentlich dürfte es das gar nicht geben, denn das klassische Dogma der Biochemie des letzten Jahrhunderts lautete: Der Genotyp bestimmt den Phänotyp. Also die in der DNS codierten Gene bestimmen das Aussehen. Dieses Dogma ist so nicht mehr zu halten, weil immer mehr Fälle bekannt werden, bei denen sich Merkmale vererben, die eindeutig nicht von der Basenfolge der DNS bestimmt werden.

## Ganz der Papa!

Schon seit den Ägyptern ist es bekannt, dass die Kreuzung zwischen Pferdhengst und Eselstute ein Maulesel, die Kreuzung eines Eselhengstes mit einer Pferdstute jedoch ein Maultier ergibt. Bei gleichmäßiger Verteilung der mütterlichen und väterlichen Gene in den Nachkommen dürfte es allerdings diesen Unterschied nicht geben.

In der Schule lernten wir, dass die sogenannten Keimzellen, beim Mann die Spermien und bei der Frau die Eizelle, nur einen einfachen Chromosomensatz haben, während die normalen Körperzellen bekanntlich einen doppelten Chromosomensatz besitzen. Wenn jetzt zwei

Keimzellen, wie das bei der Befruchtung geschieht, miteinander verschmelzen, ergibt das wieder einen doppelten Chromosomensatz. Ob jetzt für ein Merkmal die weiblichen oder männlichen Gene verwendet werden sollen unterliegt laut klassischer Lehrmeinung dem Zufall. Doch für eine Handvoll Gene, wie man herausgefunden hat, ist dies anders. Hier wird das jeweilige Merkmal immer und ausschließlich nur von einem Elternteil geerbt bzw. geprägt. Der englische Begriff für Prägung ist „Imprinting“. Das heißt natürlich auch, wenn gerade dieses Gen einen Fehler bzw. eine Mutation hat, kann es nicht vom Gen des Partners kompensiert werden und vererbt sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 100%. Die in Österreich lebende Wissenschaftlerin Denise BARLOW war und ist maßgeblich an der Aufklärung des molekularen Mechanismus des Imprinting beteiligt. Sie fand 1991, dass das IGF2r Protein der Maus, von einem Wachstumsfaktor Rezeptor geprägt ist.<sup>5</sup> Es ist ein Gen, das immer von der Mutter an die Nachkommen weitergegeben wird, und damit ist es ein von der Mutter geprägtes Gen. Das vom Vater vererbte Gen ist zwar vorhanden, aber irreversibel stillgelegt. Der Wachstumsfaktor selbst IGF2 ist auch geprägt, aber diesmal vom Vater. Wenn das Imprinting für dieses Gen gestört ist, wird das mit verschiedenen Krankheiten wie z. B. Wilms Tumor und Dickdarmkrebs in Verbindung gebracht. Erst im März dieses Jahres erschien eine klinische Studie im angesehenen wissenschaftlichen Journal Science, welche den Verlust von IGF2 Imprinting als einen Marker für Dickdarmkrebs vorschlägt.<sup>6</sup>

Doch woran liegt es, dass der Imprinting Mechanismus gestört ist? Wie wird er in einem gesunden Organismus gesteuert? Es sind zu diesem Thema schon einige Phänomene wissenschaftlich beschrieben.

## DNS Methylierung

Nummer eins ist die sogenannte DNS Methylierung. Dabei wird an die Desoxyribonu-

kleinsäure, wie wir sie kennen, ein Fähnlein (die Methylgruppe) drangehängt, das aus einem Kohlenstoff und drei Wasserstoffatomen besteht. Dieses Fähnlein kennzeichnet die DNS, und der Körper kann jetzt unterscheiden zwischen DNS mit Fähnlein und DNS ohne Fähnlein.

Die so markierte DNS ist in den meisten Fällen ruhiggestellt und kann vom Körper nicht als DNS verwendet werden. Bemerkenswert ist, dass die Verteilung der Fähnlein auf der DNS vererbbar ist. Somit wird zusätzlich zum DNS Code auch die Verteilung der Fähnlein an die nächste Generation weitergegeben. Die Sequenz der Basen in der DNS ist also nicht mehr allein für die Vererbung verantwortlich.

Wie wichtig die korrekte DNS Methylierung für den Menschen ist, wird an der immer größer werdenden Anzahl von Erkrankungen, die mit ihr in Verbindung gebracht werden, deutlich. Ein Beispiel ist das Rett-Syndrom, eine der häufigsten Ursachen für geistige Behinderung bei Mädchen. Die Ursache der Krankheit, die nach dem Wiener Kinderarzt Andreas RETT benannt ist, sind Mutationen in einem Enzym, das ausschließlich methylierte DNS bindet. Die amerikanische Filmschauspielerin Julia ROBERTS hat einen Fond eingerichtet, um Kindern zu helfen, die an dieser Krankheit leiden.

## Spulen, die die Welt bedeuten

Eine andere Möglichkeit für Vererbung, die nicht vom DNS Code abhängt, ist die sogenannte „Modifikation von Histonenden“. Die Histone muss man sich als Spulen vorstellen, um die sich die DNS im Zellkern wickelt. Diese Spulen können an ihren Enden modifiziert werden und damit die Aktivität oder Passivität ganzer DNS Regionen bestimmen. In anderen Worten hängt der Körper, um die oben verwendete Analogie noch mal zu bemühen, verschiedenfarbige Fähnchen an eine bestimmte Stelle des Histons. Wenn das Fähnchen eine Methylgruppe ist, ist die Ampel auf rot und die DNS passiv! Es gibt aber auch Fähnlein, die die Am-

pel wieder auf grün schalten und damit die DNS wieder aktivieren können. Ein Beispiel dafür ist die Acetyl-Gruppe, ein naher Verwandter der Essigsäure. Ganz wichtig dabei ist, wo auf dem Histonende das jeweilige Fähnlein sitzt. Die Bindung des gleichen Fähnleins an einer anderen Stelle kann manchmal den gegenteiligen Effekt haben. Die Entzifferung des offensichtlich komplizierten Histon-Codes ist im vollen Gange. Viele Wissenschaftler glauben, dass er so wichtig werden könnte wie die DNS selbst!

## Hello Dolly and goodbye!

Das Klonen des Schafs DOLLY im Jahre 1996 hat einen Aufschrei nicht nur in wissenschaftlichen Kreisen bewirkt. Eine Mischung aus Faszination des Möglichen und eine instinktive Ablehnung des Experimentierens mit dem Leben bestimmte die Diskussion. Eine Tatsache, die weniger bekannt wurde, ist, dass Ian WILMUT aus Schottland 277 Versuche brauchte, um ein auf den ersten Blick gesundes geklontes Schaf zu erzeugen.<sup>7</sup> Was ist eigentlich über diese missglückten Versuche bekannt? Es ist mittlerweile unbestritten, dass nur 0,2% – 2 % der Eizellen, die mit adulten Zellen verschmolzen werden, einen lebensfähigen Klon bilden können. Zusätzlich weiß man, dass der weitaus größte Teil dieser zunächst lebensfähigen Klone noch vor der Geburt stirbt. Die genauen Gründe dafür kennt man nicht, aber die bei den geklonten Tieren aufgetretenen Anomalien sind beeindruckend: Deformierte Gesichter, zu große, nicht funktionierende Organe, enorme Fettleibigkeit, Diabetes, Blockierung des Darmtraktes, ein defektes Immunsystem, um nur einige aus diesem Gruselkabinett zu nennen.<sup>8</sup> Warum also gehen über 98% der Versuche beim Klonieren aus Zellen eines erwachsenen Individuums schief? Nach den neuesten Studien weiß man, dass kurz vor und kurz nach der Verschmelzung der Keimzellen die Methylierung des gesamten Genoms neu programmiert wird. Das ist ein äußerst delikater Prozess, der mit großer Genauigkeit ab-

laufen muss. Gerade in dieser hochsensiblen Phase wird beim Klonieren meist ein Elektroschock verabreicht, der das Verschmelzen der Körperzelle mit der entkernten Eizelle bewirkt. Diese vergleichsweise etwas ruppige Methode könnte zu einer Störung dieser Reprogrammierung des Methylierungsmusters führen.

Besonders gilt dies für Gene, die geprägt bzw. „imprinted“ sind. In den letzten zwei Jahren erschien eine Vielzahl von wissenschaftlichen Artikeln, die genau das nachweisen.<sup>9</sup> All diese rein wissenschaftlichen – also eindeutig nicht ethischen oder religiösen – Argumente mahnen den Menschen zur Vorsicht und stellen hinter die tatsächliche Anwendbarkeit von z. B. therapeutischem Klonen ein großes Fragezeichen. Übrigens, das Schaf DOLLY musste Mitte Februar 2003 wegen einer plötzlich aufgetreten tödlichen Lungenkrankheit eingeschläfert werden.

## Conclusio

Die Forschungsergebnisse der Epigenetik rufen einem aufs Neue das sokratische „scio ut nescio“ ins Gedächtnis. Die Vollendung der Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahre 2001 ließ den Eindruck entstehen, dass damit die Biomedizin einen Durchbruch erreicht hätte, vergleichbar mit der Erfindung des Penizillin. Doch im Gegensatz zum Penizillin, dessen Wirkung unmittelbar einen positiven Einfluss auf Heilung und Vorbeugung vieler Krankheiten hatte, ist die Heil(s)wirkung des Wissens um das menschliche Genom eher mittelbar und potenziell. Der Totalitätsanspruch, das *gesamte* Genom zu kennen, wird relativiert durch den im Moment vollkommen abwesenden unmittelbaren Nutzen dieses Wissens für „den Menschen auf der Strasse“. Noch dazu zeigt die Epigenetik, dass es auf der Bühne der Vererbung neben der DNS noch andere Hauptdarsteller gibt. Imprinting, DNS Methylierung und Histon Modifikation sind nur die ersten bekannten Phänomene und es

ist wahrscheinlich, dass wir viele Darsteller dieses Stücks noch gar nicht kennen.

Die hohe Quote von Fehlschlägen, die beim Klonieren aus adulten Zellen berichtet werden, unterstreicht dies. Die Epigenetik wirft Licht auf Phänomene, von deren Vorhandensein wir vor wenigen Jahren noch nichts gehört haben. Wer hätte gedacht, dass es eine Vererbung jenseits der DNS geben könnte? Die Epigenetik ist eine noch junge Wissenschaft, aber die explodierende Anzahl der Epigenetik-Publikationen, vor allem im medizinischen Bereich, unterstreichen ihre Bedeutung für die Zukunft des Heilens.

## Referenzen

- 1 MENDEL G. F., *Versuche über Pflanzen Hybriden*, vorgelegt in den Sitzungen vom 8. Februar und 8. März 1865
- 2 AVERY O. T., McLEOD C. M., McCARTY M., *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Inductions of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III*, J Exp Med (1979); Vol 149: 297-326
- 3 WATSON J., CRICK F., *Molecular structure of Nucleic Acids*, Nature (1953); Vol 171: 737-738
- 4 VENTER J. C. et al., *The Sequence of the Human Genome*, Science (2001); Vol 291: 1304-1351  
McPHERSON J. D. et al., *A physical map of the human genome*, Nature (2001); Vol 409: 934-941
- 5 BARLOW D. P., STOGER R., HERRMANN B. G., SAITO K., SCHWEIFER N., *The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus*, Nature (1991); Vol 349: 84-87
- 6 RANSOHOFF D. F. et al., *Developing Molecular Biomarkers for Cancer*, Science (2003); Vol 299: 1679-1680
- 7 WILMUT I. et al., *Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells*, Nature (1997); Vol 385: 810-813
- 8 SOLTER D., *Mammalian cloning: advances and limitations*, Nat Rev Genet (2000); Vol 1: 199-207  
COHEN P., CONCAR D., *The awful truth. Why would anyone in their right mind want to clone a baby when animal cloning can go disastrously wrong?*, New Scientist (2001); Vol 170: 14-15  
HILL J. R. et al., *Clinical and pathologic features of cloned transgenic calves and fetuses (13 case studies)*, Theriogenology (1999); Vol 51: 1451-1465  
RIDEOUT W. M. et al., *Nuclear Cloning and Epigenetic Reprogramming of the Genome*, Science (2001); Vol 293: 1093-1098
- 9 BOURCHIS D. et al., *Delayed and incomplete reprogramming of chromosome methylation patterns in bovine cloned embryos*, Curr Biol (2001); Vol 11: 1542-1546  
DEAN W. et al., *Conservation of methylation reprogramming in mammalian development: aberrant reprogramming in cloned embryos*, Proc Natl Acad Sci (2001); Vol 98: 13734-13738  
KANG Y.-K. et al., *Aberrant methylation of donor genome in cloned bovine embryos*, Nat Genetics (2001); Vol 28: 173-177